

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE
DES
COMPOSÉS ARSENICAUX ORGANIQUES

THÈSE

POUR

l'Obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 14 Mars 1922

PAR

M^r. L. CONIVER

LICENCIÉ EN PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE JASSY
ASSISTANT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE JASSY
CHIMISTE-LÉGISTE ADJOINT PRÈS LES TRIBUNAUX DE JASSY

Né le 17 Juin 1895, à Jassy (Roumanie)

Examineurs de la Thèse	{	MM. FAVREL, <i>Président.</i>
		DOURIS, }
		PASTUREAU } <i>Juges.</i>

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE

DES

COMPOSÉS ARSENICAUX ORGANIQUES

THÈSE

POUR

l'Obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 14 Mars 1922

PAR

M.-L. CONIVER

LICENCIÉ EN PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE JASSY
ASSISTANT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE JASSY
CHIMISTE-LÉGISTE ADJOINT PRÈS LES TRIBUNAUX DE JASSY

Né le 17 Juin 1895, à Jassy (Roumanie)

Examineurs de la Thèse.....

{ MM. FAVREL, *Président.*
DOURIS..... } *Juges.*
PASTUREAU }

Doyen : M. BRUNTZ, *, **, I, **, **.

Assesseur : M. FAVREL *, I, **.

Professeurs :

MM. FAVREL, *, I, **	Chimie organique.
GRÉLOT, *, I, **, **	Pharmacie galénique.
BRUNTZ, *, **, I, **, **	Matière médicale.
DOURIS, **, **, déc. étrangère.	Toxicologie et Analyse chimique.
HOLLANDE, **	Bactériologie.
PASTUREAU, *, **	Pharmacie chimique.
SEYOT, *, **	Histoire naturelle.

Agrégé libre :

M. GIRARDET, I, **	Chimie et Toxicologie.
--------------------	------------------------

Chargés de cours :

MM. FAVREL, *, I, **	Chimie minérale et Minéralogie.
GRÉLOT, *, I, **, **	Hydrologie.
DOURIS, **, **, déc. étrangère.	Chimie biologique.
HOLLANDE, **	Zoologie.
PILOT, I, **	Physique.
BUSQUET, I, **	Pharmacodynamie.
VERNIER, I, **	Hygiène.
X	Législation et Déontologie.

Conservateur des collections :

M. VOGT, I, **, **.

Chefs de travaux :

MM. CORDEBARD, **, **	Toxicologie, Chimie, Analyse chimique.
PILOT, I, **, chargé des travaux.	Physique.
VOGT, I, **, **	Micrographie.
VERNIER, I, **	Microbiologie et Parasitologie.
GILLOT, **	Pharmacie.

Secrétariat :

MM. BERTRAND, I, **	Secrétaire.
F. LAMBERT DES CILLEULS, *, **, I, **, **	Secrétaire honoraire.
ROVEL, I, **	Secrétaire en disponibilité.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les approuver.

A Monsieur E. KOHN-ABREST,
*Directeur du Laboratoire de Toxicologie
de la Préfecture de Police de Paris.*

Hommage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DOURIS,
de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

A Monsieur le Professeur DELEANO,
de l'Université de Jassy.

Hommage reconnaissant.

A mes Parents.

A ma Femme.

INTRODUCTION

Dans une série de travaux mémorables, MM. KOHN-ABREST et SICARD ont étudié systématiquement l'élimination des composés arsénobenzoliques chez l'homme. Ils sont parvenus à fixer des règles qui permettent à l'expert dans certains cas de distinguer dans les viscères l'arsenic « médicamenteux » de l'arsenic « vénéneux ». Mais, pour précises que soient ces recherches, elles ne sauraient établir sous quelle forme exactement l'arsenic trouvé a été absorbé. C'est toujours *l'arsenic* métalloïde que l'on réussit à isoler. Aussi, sur les conseils de nos Maîtres MM. DOURIS et KOHN-ABREST, avons-nous recherché si l'on pouvait aller au delà et retrouver non seulement l'arsenic, mais quelque chose tout au moins du composé arsenical en cause lui-même.

Mais, comme c'était à prévoir, d'après l'avis même de nos Maîtres, nous n'avons pu aboutir au résultat désiré. Cependant, notre étude aura, nous l'espérons, tout au moins servi à réunir ce que nous savons des caractères analytiques des différents dérivés de l'arsenic, à perfectionner certaines de leurs réactions d'identité et peut-être aussi à ouvrir la voie à des recherches qui aboutiront un jour à retrouver les traces effectives des composés arsenicaux eux-mêmes dans les viscères. Donc nous oserons

penser qu'au point de vue de la chimie analytique, notre travail n'aura pas été inutile.

Nous avons observé l'ordre suivant :

L'exposé de nos recherches comprend quatre chapitres.

Chapitre I. — *Composés arsénicaux organiques.*

- a) Caractères physiques et chimiques des principaux dérivés arsenicaux.
- b) Identification de ces composés.

Chapitre II. — *Action des réactifs spéciaux de l'arsenic sur ces composés.*

- a) Action du réactif de Bressanin.
- b) Action du réactif hypophosphoreux (de Bougault).
- c) Action de l'hydrogène sulfuré.
- d) Action de quelques autres réactifs spéciaux.

Chapitre III. — *Choix des meilleures réactions pour identifier les composés arsenicaux, et recherche d'une méthode en vue de leur séparation en cas de mélange.*

- a) Réactions d'identité les plus caractéristiques.
- b) Solubilité des composés arsenicaux dans les dissolvants habituels.
- c) Séparation d'un mélange de substances arsenicales en solution aqueuse, au moyen des dissolvants habituels.

Chapitre IV. — *Observations à propos de la recherche du cacodylate dans les viscères.*

* * *

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police de Paris, sous la direction de M. KOHN-ABREST.

Nous prions ce maître d'agréer l'expression de notre gratitude, pour avoir bien voulu nous donner l'idée du présent travail, être notre guide constant et nous aider de sa parfaite expérience.

Notre gratitude se reporte aussi profondément à M. le Professeur DOURIS, de la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour ses précieux conseils et l'affectueuse sollicitude qu'il nous a toujours prodiguée.

Nous ne saurions oublier notre maître de Jassy, M. le Professeur DELEANO, dont les conseils si autorisés et la haute sympathie ont su nous inspirer le goût du laboratoire. Qu'il daigne recevoir notre affectueuse gratitude.

Nous prions M. le Professeur BRUNTZ, doyen de la Faculté de Nancy, d'agréer notre reconnaissance pour le bienveillant accueil et les facilités qu'il nous a prodigués.

Nos remerciements s'adressent aussi à MM. les Professeurs FAVREL et PASTUREAU pour l'honneur qu'ils nous font d'être de notre jury.

Jamais nous n'oublierons enfin le bienveillant accueil que nous avons reçu au Laboratoire de M. KOHN-ABREST, successeur de l'illustre maître de la Toxicologie, Jules OGIER, et nous le prions, ainsi que tous ses collaborateurs, d'agréer nos sentiments de profonde reconnaissance.

Paris, janvier 1922.

CHAPITRE PREMIER

Composés arsénicaux organiques

a) Cacodylate de sodium et arrhénal

C'est BUNSEN (1) le premier (1837) qui a établi que la liqueur d'odeur repoussante obtenue en 1760 par CADET — par distillation de l'acide arsénieux avec l'acétate de potassium — était composée principalement d'un mélange d'oxyde de cacodyle (2) $\text{As}^2(\text{CH}^3)^4\text{O}$ et de cacodyle $\text{As}^2(\text{CH}^3)^4$.

Cette liqueur, nommée « liqueur fumante de Cadet » ou « alcarsine », oxydée en présence de l'oxyde de mercure, donne de l'acide cacodylique dépourvu d'odeur et relativement peu toxique, bien qu'il contienne 54,2 % d'arsenic.

L'acide cacodylique ainsi obtenu peut être saturé par des bases, des oxydes métalliques ou leurs carbonates en donnant des cacodylates.

On connaissait déjà l'acide cacodylique et on savait depuis 50 ans qu'il n'était guère toxique, lorsque A. GAUTIER (4) introduisit le cacodylate de soude en thérapeutique.

(1) BUNSEN, *Liebig's Annalen*, t. 24, p. 271, 1837, et *Pogend Annal.*, t. 42, p. 151, 1837.

(2) « Cacodyle » signifie mauvaise odeur.

(3) A. GAUTIER, *Bull. Acad. Méd.* (3^e S), t. 42, p. 610, 1899.

Beaucoup de cacodylates sont employés aujourd'hui en thérapeutique, le plus usité est le cacodylate de soude.

Rappelons qu'à côté de la méthode de BUNSEN (1) pour la préparation du cacodylate (voir ci-dessus), on emploie souvent la méthode d'AUGER, qui consiste à méthyler l'acide monométhylarsénieux en présence de la soude.

*
* *

Mais on sait que, en raison des inconvénients reconnus au cacodylate de soude, A. GAUTIER (2) a introduit un peu plus tard (1902), un produit voisin du cacodylate, moins toxique.

C'est l'arrhénal, ou le sel de soude, de l'acide méthylarsinique.

Parmi les méthodes de préparation les plus intéressantes de l'arrhénal, je citerai celle de M. FAVREL (2) qui consiste à méthyler l'arsénite trisodique préparé d'avance.

Nous avons groupé dans deux tableaux les propriétés, les unes physiques, les autres chimiques, du cacodylate de soude et de l'arrhénal, afin de faire ressortir les analogies et les différences de ces deux produits.

Nous avons étudié en outre, comparativement, les propriétés chimiques de l'arsénite et de l'arséniate de soude, que l'on trouvera exposées dans le tableau II, à côté de celles du cacodylate de soude et de l'arrhénal.

(1) BUNSEN, *Liebig's Annal.*, t. 24, p. 271 ; 1837.

(2) AUGER, C. R., t. 137, p. 925 ; 1903.

(3) A. GAUTIER, C. R., t. 134, p. 325 ; 1902.

(2) FAVREL *Bull. Sc. Pharm.*, t. XX, p. 337 ; 1913.

**Propriétés physiques du Cacodylate de soude
et de l'Arrhénal**

TABLEAU I

	Cacodylate de Soude	Arrhénal
Formule chimique	$O = \text{As} \begin{array}{l} \diagup \text{ONa} \\ - \text{CH}_3 \text{ 1 à 5H}_2\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$O = \text{As} \begin{array}{l} \diagup \text{ONa} \\ - \text{ONa 5H}_2\text{O} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
Teneur en H ₂ O % ⁽¹⁾	36	32.86
Poids moléculaire ⁽¹⁾	250	274
Teneur en As % ⁽¹⁾	30	27.37
Aspect	Cristaux incolores	Cristaux prismatiques incolores
Odeur.....	Sans odeur	Sans odeur
Goût.....	Salé	Salé
Réaction	Théoriquement neutre au tournesol et à la phtaleïne (2)	Alcaline au tournesol et à la phtaleïne.
Point de fusion ...	60° (3)	Non desséché à 139°-140° Desséché se décompose à 300°

(1) La teneur en H₂O et As, et indiqué sur le tableau pour le cacodylate, correspond au produit commercial qui contient 5H₂O. Le supplément du Codex (1920) exige pour le cacodylate officinal 2,5H₂O, ce qui change les chiffres du poids moléculaire et teneur en As, qui deviennent en ces cas respectivement : 205 et 36 59%.

(2) Théoriquement le cacodylate de soude est neutre au tournesol et à la phtaléine, mais à cause d'un commencement de dissociation en présence de l'eau, la réaction est à la longue faiblement alcaline.

(3) Le point de fusion du cocodylate dépend de la quantité d'eau contenue. Nous avons examiné deux produits qui nous ont donné deux chiffres différents : 50° et 51°5 (?)

NOTA. — La solubilité dans différents réactifs organiques est donnée plus loin.

**Propriétés chimiques des : Cacodylate de soude, Arrhénal,
Arsénite et Arséniate de sodium**

TABLEAU II

Réactifs	Cocodylate de soude	Arrhénal	Arsénite de Na	Arséniate de Na
Nitrate d'argent.....	Rien	Ppté blanc cristallin en excès de réactif; sol. NH_3 et ac. acétique dil.	Ppté jaune pâle; sol. NH_3	Ppté rouge-brique; sol. NH_3
Nitrate mercurieux	Ppté blanc qui noircit immédiatement	Ppté blanc	Ppté blanc devenant gris	Ppté jaune
Bichlorure de Mercure.....	Rien	Ppté rouge brique formé d'oxyde mercurique	Légère opalescence	Rien
Chlorure de Calcium	idem	Rien à froid; ppté blanc à l'ébullition	Ppté blanc	Ppté blanc
Mixture magnésienne ($\text{SO}_4\text{Mg} + \text{NH}_3 + \text{ClNH}_4$)..	idem	Rien	Ppté blanc au bout de 12 heures	idem
Acétate neutre de plomb.....	idem	Ppté blanc	Ppté blanc	idem
Sous Acétate de plomb.....	idem	idem	Abondant ppté blanc	idem
Sulfate de cuivre.....	idem	Ppté vert pâle	Ppté vert pomme	Ppté verdâtre
Sulfate de Manganèse.....	idem	Ppté rosé	Ppté rosé	Ppté blanc-rosé
Sulfate de Nickel	idem	Ppté vert pré	Ppté verdâtre	Ppté verdâtre
Azotate de Cobalt.....	idem	Ppté violacé	Ppté violacé	Ppté blanc-violacé
Acides minéraux ClH , SO_4H_2 , NO_3H	idem	Rien	Avec l'acide sulfurique ppté cristallin au bout de 42 heures	Rien
Sulfate ferreux ammoniacal ..	idem	Ppté vert	Ppté vert	Ppté vert

NOTA. — Voir plus loin l'action du réactif hypophosphoreux (Bougault), de celui de Bressanin de l'hydrogène sulfuré, du chlorure d'étain et de l'hydrogène naissant.

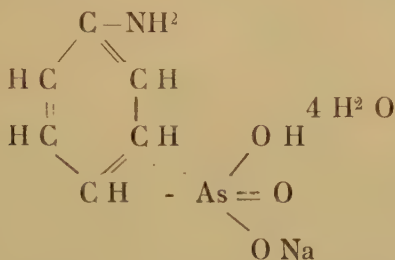
b) Atoxyl et ses dérivés : l'Arsacétine et l'Hectine

Plus intéressants pour la thérapeutique des arsenicaux sont les dérivés de la série aromatique dont le premier qui a attiré l'attention est l'*Atoxyl*.

Ce corps, découvert par BÉCHAMP en 1863, a été considéré à tort par lui (1) comme l'orthoarsenanilide sodé de formule :



FOURNEAU (2), EHRLICH et BERTHEIM établirent la constitution de ce corps :



L'arsenic est fixé sur le noyau benzénique et la fonction aminée est libre (3) et se trouve en para par rapport au groupe arsinique.

La préparation de l'atoxyl s'effectue en chauffant à 190° l'arséniate d'aniline. Au moyen de l'acide azotique, on sépare l'acide anilarsinique qui, transformé en sel de sodium, constitue l'atoxyl.

(1) BÉCHAMP, C. R., t. 56, p. 1172; 1863.

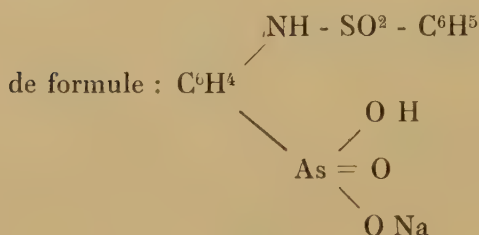
(2) FOURNEAU, *Journ. Pharm. Chim.*, (6^e S.), t. 25, p. 528; 1907.

(3) Nous aurons l'occasion de revenir sur l'exactitude de la formule ci-dessus décrite, à propos des diazotations de l'atoxyl

L'arsacétine. — En traitant l'atoxyl par l'anhydride acétique, on obtient un dérivé acétylique qui est le para acétylaminophénilarssinate de soude, produit moins toxique que l'atoxyl, désigné sous le nom d'arsacétine.

L'hectine. — C'est un autre produit dérivé de l'atoxyl.

L'hectine a été découverte et préparée par MOUNEYRAT, qui a combiné l'atoxyl avec le chlorure de l'acide phényl-sulfonique. C'est donc le dérivé phényl-sulfonique de l'atoxyl.



Nous avons retracé les propriétés physiques de ces trois corps dans le tableau n° III et, dans le tableau n° IV, les propriétés chimiques de ces corps, d'ailleurs très voisines les unes des autres ; beaucoup des données de ce tableau dérivent des indications de LABAT (1).

(1) LABAT, *Bull. Soc. Ph.*, Bordeaux, t. 48, p. 289 ; 1908.

Propriétés physiques de l'Atoxyl et ses dérivés

TABLEAU III

	Atoxyl	Arsacétine	Hectine
Formule chimique.....	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{As O}_3\text{Na} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH-OC CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{As O}_3\text{H Na} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH-SO}_2\text{ C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{As O}_3\text{H Na} \end{array}$
Poids moléculaire.....	311	297	379
Teneur en H ² O.....	23,21 %	—	—
Teneur en As.....	24,11 %	25,26 %	19,79 %
Aspect.....	Cristaux incolores	Poudre cristalline blanche	Aiguilles incolores
Odeur.....	Inodore	Inodore	Inodore
Goût.....	Alcalin	Alcalin	Alcalin
Réaction.....	Neutre à la phtaléine et au tournesol	Neutre à la phtaléine et au tournesol	Neutre au tournesol
Action de la chaleur.....	Se décompose en ses constituants à 125°	Inaltérable	Inaltérable

Caractères chimiques de l'Atoxyl et ses dérivés

TABLEAU IV

Réactifs	Atoxyl	Arsacétine	Hectine
Parties égales de solution et acide sulfurique 1/20.....	Léger dépôt cristalin	Ppté abondant	Ppté abondant
10 gouttes d'acide chlorhydrique conc. ajoutées au 2 cc. solution	Rien	Rien	idem
Solution de nitrate d'argent.....	Ppté blanc, soluble dans NH_3 et NO_3H	Ppté gélatineux blanc, soluble dans NH_3 et NO_3H	Ppté jaunâtre soluble dans NH_3 et NO_3H
On fait agir sur une lame porte objet quelques gouttes de la solution avec quelques gouttes d'une solution de nitrate de Cobalt à 1 %	Petits cristaux tétraédriques	Ppté amorphe	Ppté amorphe
Avec la solution de sulfate de nickel sur la lame porte objet.....	idem	Rien	idem
Avec une solution de sulfate de magnésie sur la lame porte objet	idem	idem	Rien
Avec une solution de sulfate de manganèse sur la lame porte objet....	Mélange de cristaux tétraédriques et ppté amorphe	Ppté amorphe	Ppté amorphe
Solution de sulfate ferreux.....	Ppté vert olive	Ppté verdâtre	Ppté vert
Solution de bichlorure de mercure ..	Ppté blanc	Rien	Rien
Solution d'azotate mercurieux.....	Ppté blanchâtre; gris à chaud	Ppté blanc; à chaud jaunâtre	Ppté blanc
Solution d'azotate mercurique.....	Ppté blanc	Rien	Rien

Substance avec NO_3H	Coloration jaune puis rouge	Coloration jaunâtre	Rien
Petite pincée d'hypochlorite de chaux.	Coloration jaune, à chaud rouge, finalement ppté	Rien	idem
Petite pincée d'hypochlorite de chaux en présence de 10 gouttes eau phéniquée, à chaud.....	Coloration bleue verdâtre	Coloration bleue	Coloration bleue
Sol. additionnée de quelques gouttes SO_4H_2 et quelques gouttes d'une sol. de bichromate de potasse.....	Coloration rouge sang	Rien	Rien
Sol. additionnée de quelques gouttes d'eau bromée	Ppté blanc	idem	idem
Sol. add. de quelques gouttes d'eau bromée et hypobromite de soude .	Coloration rouge sang	idem	idem
0,20 substance chauffée avec un mélange de SO_4H_2 conc. et alcool à 2cc.	Rien	Odeur d'éther acétique	idem
1 cc. sol. add. de 5 gouttes NO^2Na 1 % et 2 gouttes SO_4H_2 5 % ensuite alcalinisée avec NH_3	Coloration jaune	Rien	idem
Copulation du diazo ci-dessus avec une sol. ammoniacale de Thymol .	Coloration jaune qui passe rapidement au rouge	idem	idem
Copulation du diazo ci-dessus indiqué avec une sol. de β naphтол ammoniacale.....	Coloration jaune orangé	idem	idem

NOTA. - Voir plus loin l'action du réactif hypophosphoreux (Bougault), de celui de Bressanin, de l'hydrogène sulfuré du chlorure d'étain et de l'hydrogène naissant.

c) Réactions distinguant le groupe de l'atoxyl de celui des cacodylates

En comparant les tableaux n° II et n° IV, on remarque que quelques-unes des propriétés chimiques des composés arsenicaux de la série grasse (cacodylate et arrhénal) sont différentes de celles des composés de la série aromatique (atoxyl et ses dérivés). Pourtant, ces réactions sont dépourvues de sensibilité et jusqu'à un certain point de netteté.

Nous avons alors cherché à reconnaître chacun des deux groupes de composés par une réaction nette et sensible.

Le groupe de l'atoxyl contient — comme nous l'avons déjà vu, — un résidu benzénique et une fonction aminée.

Chez l'atoxyl, la fonction aminée (NH^2) est libre et, en conséquence, le composé se laisse facilement diazoter.

La couleur jaune, indiquée par LABAT (1), qui naît du produit diazoté en présence de l'ammoniaque, nous a paru peu probante.

En copulant le diazo de l'atoxyl avec un corps qui habituellement produit des matières colorantes azoïques, comme les naphtols, le thymol, la résorcine, l'acide salicylique, etc., notre attention a été particulièrement attirée sur les faits suivants :

a) Une solution d'atoxyl diazotée, copulée avec une solution alcoolique ammoniacale de thymol, donne une coloration jaune-foncé, qui passe rapidement au rouge, coloration qui persiste en diluant le mélange ainsi obtenu avec de l'ammoniaque officinale ;

(1) LABAT, *Bul. Soc. Pharm.*, Bordeaux, t. 48, p. 289 ; 1908.

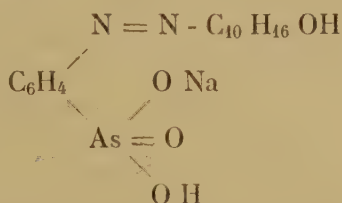
b) Copulant la solution d'atoxyl diazotée avec le β - naphтол en solution ammoniacale, la couleur obtenue est d'une magnifique teinte jaune-orangé.

C'est cette dernière coloration qui semble être la plus sensible et, dans le cours de nos recherches, nous la préférons à toutes les autres réactions indiquées pour l'atoxyl.

Le mode opératoire est le suivant :

Quelques gouttes d'une solution très étendue d'atoxyl sont additionnées de 2-3 gouttes d'acide chlorhydrique 5 % et de 2-3 gouttes d'une solution de nitrite de soude au 100°.

On laisse quelques instants pour que la diazotation s'accomplisse et on ajoute au diazoïque ainsi formé, 5-6 gouttes d'une solution de β naphтол 5 % dans l'ammoniaque. On obtient instantanément une magnifique coloration jaune-orangé, due à la formation de l'acide β naphтол azophénylarsinate de soude :



qui en solution ammoniacale donne la belle couleur mentionnée ci-dessus.

Nous avons déterminé le degré de sensibilité de la réaction. La coloration a pu être nettement observée même avec :

0 gr. 00001 atoxyl.

Si, au lieu de pratiquer l'essai au β naphтол, on effectue celui au thymol, on emploiera quelques gouttes d'une

solution à 2 % de thymol dans un mélange à volumes égaux d'alcool et d'ammoniaque.

Ces diazoréactions viennent à l'appui de la formule attribuée à l'atoxyl, comme nous l'avons vu, avec la fonction NH^2 libre et qui par conséquent est facilement diazotée (1).

d) Application des diazoréactions à l'Arsacétine et à l'Hectine

Comme on le constate sur le tableau IV, ces diazoréactions et copulations appliquées telles quelles à l'arsacétine et à l'hectine ne produisent aucune coloration.

Mais ces deux corps étant dérivés de l'atoxyl, nous avons essayé et réussi à leur appliquer la même diazoréaction avec copulation de β naphthol ammoniacal.

Arsacétine. — Pour rendre libre la fonction aminée, nous avons utilisé la propriété que possède l'arsacétine d'être dédoublée à chaud par les alcalis en donnant de l'atoxyl libre et des acétates alcalins. A cet effet, on opère ainsi :

Quelques parcelles d'arsacétine sont traitées sur un verre de montre avec 3-4 gouttes d'une solution de soude au 10°. On évapore à siccité et on chauffe le résidu pen-

(1) Les réactions colorées décrites ci-dessus étant dues à la fonction NH^2 rattachée directement à l'anneau benzénique de l'atoxyl, on pourra de la même façon les appliquer à l'aniline. En vérité, une solution d'aniline diazotée et copulée avec une solution de β naphthol ammoniacale, forme un précipité jaune orangé clair, soluble dans HCl concentré, avec une belle coloration rouge.

dant quelques minutes (3 à 4 suffisent). Sous l'influence de la chaleur, le radical CH^3CO passe à l'état de $\text{CH}^3\text{COO Na}$ et l'atoxyl est ainsi mis en liberté. On peut, pour le caractériser, lui appliquer parfaitement les diazoréactions décrites.

C'est là aussi un moyen de distinguer l'atoxyl de l'arsacétine, celle-ci ne pouvant être diazotée qu'après un chauffage préalable avec de la soude.

Hectine. — De même nous avons essayé d'appliquer la diazoréaction à l'hectine. Mais ce composé arsenical, n'ayant de fonction NH^2 libre, ne se laisse pas diazoter avec facilité. En plus, l'hectine est précipitée par les acides, et c'est ce précipité qui empêche en majeure partie la diazotation.

En effet, dans nos divers essais, nous avons constaté que quelques gouttes d'une solution très étendue d'acide chlorhydrique, ajoutées à une solution d'hectine, produisent un trouble, et si l'on continue l'addition d'acide, il se forme un précipité de plus en plus abondant. Ce précipité est l'acide de l'hectine : acide benzène-sulfone para aminophénylarsinique, difficilement soluble dans l'eau.

Cependant, nous avons constaté qu'on peut partiellement diazoter une solution d'hectine, à condition de n'aciduler que jusqu'à l'apparition du trouble. La réaction est faible, mais assez nette pour permettre de déceler la fonction aminée de l'hectine. On opère comme suit :

On ajoute premièrement le nitrite de soude, puis HCl et enfin du β naphтол ammoniacal. Il se forme une coloration jaune-orangé pâle. (Le trouble formé par addition de l'acide chlorhydrique disparaît, étant soluble dans l'ammoniaque.)

e) Arsénobenzol et Novarsénobenzol

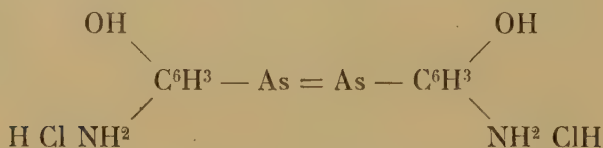
C'est par l'introduction des dérivés arsénoïques dans la thérapeutique que l'emploi des organo-arsenicaux fut généralisé pour le traitement de la syphilis.

La formule commune de ces composés est la suivante :



dans laquelle les radicaux sont des noyaux benzéniques de même genre comme le noyau de l'atoxyl.

Le premier corps préconisé dans la thérapeutique (EHRlich, 1911) fut le « 606 », ou salvarsan, en France *arsénobenzol*. C'est le chlorhydrate de 3.3' diamino 4. 4' dioxy-arsénobenzol, dont la formule est :

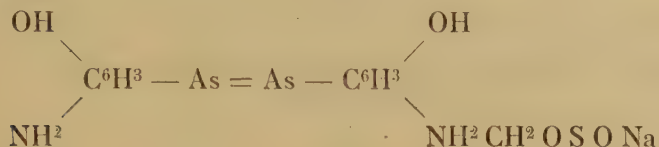


Mais l'emploi du salvarsan présente des difficultés lors de la préparation des solutions injectables, par suite de l'insolubilité de la base dans l'eau ; il est nécessaire d'ajouter une quantité strictement mesurée de soude (opération délicate), pour saturer les oxhydriles phénoliques.

On a cherché à remédier à cet inconvénient par l'introduction de diverses chaînes latérales à la base commune, de façon à le rendre soluble. Les corps ainsi obtenus sont en même temps plus stables.

De la réunion du salvarsan avec le *formaldéhyde sulfoxylyate de soude*, composé réducteur, on a obtenu le néosalvarsan, désigné en France sous le nom de *novarsénobenzol*.

Le néosalvarsan est le « dioxydiamino arsénobenzol monométhylène-sulfoxyate de soude » dont la formule est :

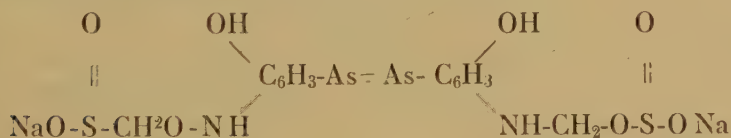


Mais en pratique les produits vendus sous le nom de novarsénobenzol n'en contiennent au plus que les deux tiers du corps théorique.

Dans nos recherches, nous nous occupons seulement du salvarsan ou « arsénobenzol » (1) et du néosalvarsan ou « novarsénobenzol », laissant de côté tous les autres produits connus jusqu'à présent dans la thérapeutique, dont la base pourtant est toujours la même, « l'arsénobenzol ».

Parfois, seulement nous nous sommes occupés d'un produit désigné sous le nom de « sulfarsénol », pour nous rendre compte de la manière dont se comportent les composés « arsénobenzoliques » dont les chaînes latérales s'écarternt un peu de la chaîne type « novarsénobenzol ».

Sulfarsénol. — Nous rappellerons brièvement que le sulfarsénobenzol semble avoir la formule :



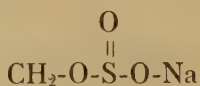
(1) Nous avons employé dans nos recherches l'arsénobenzol et le novarsénobenzol « Billon » préparés et délivrés par la Maison Poulenc Frères, Paris

C'est le sel sodique de l'éther sulfureux acide du méthylamine arsénophénol.

Il diffère du novarsénobenzol : a) la chaîne latérale possède un oxygène en plus que la chaîne latérale du novarsénobenzol, c'est-à-dire, au lieu de



le sulfarsénol a



b) Dans le sulfarsénol, il y a deux chaînes latérales substituées aux deux anneaux benzéniques de la molécule.

Le sulfarsénol semble être plus stable au contact de l'air que le novarsénobenzol.

Propriétés des composés « arsénobenzoliques »

Nous avons exposé dans le tableau n° V les propriétés physiques et dans le tableau n° VI les propriétés chimiques de l'arsénobenzol et du novarsénobenzol.

**Propriétés physiques de l'Arsénobenzol
et du Novarsénobenzol**

TABLEAU V

(*)	Arsénobenzol (606)	Novarsénobenzol (914)
Formule brute	$C^{12}H^{14}N^2As^2O^2Cl^2 \cdot 2 H^2O$	$C^{13}H^{13}N^2As^2O^4Na$
Teneur en H^2O	7,58 %	—
Teneur en As. (1)	29 à 31,6 % (2)	19 à 21 %
Aspect	Poudre jaune amorphe	Cristaux microscopiques jaune orangé
Odeur	Faible odeur éthérée	Faible odeur d'alcool ou éther
Goût	Astringent	Salin
Réaction	Acide	Neutre au tournesol
Exposé à l'air	Devient grumeleux ; s'oxyde	Se colore en brun foncé
Aspect de la solution	Jaune clair, brunit au contact de l'air	Jaune, brunit au contact de l'air

(*) La plupart des données ci-dessus indiquées ont été étudiées, d'après : The Analyst, t. 45, p. 83 ; 1920.

(1) La teneur en As est très variable.

(2) Le chiffre que nous avons donné correspond au produit avec $2 H^2O$; (commercial.)

Propriétés chimiques de l'Arsénobenzol et Norvarsénobenzol

TABLEAU VI

Réactifs	Arsénobenzol	Norvarsénobenzol
L'acide chlorhydrique et nitrique dilués.....	Rien appréciable	Ppté après quelques instants idem
L'acide sulfurique dilué.....	Ppté blanc jaunâtre	Ppté sol à chaud, réapparaît à froid
SO ² H ² , ClH, NO ³ H conc.....	Ppté Rien	Ppté Rien
Acide phosphorique conc.....	Ppté soluble dans excès réactif	Trouble
Solution de soude.....	Ppté insol excès réactif	Rien
Eau de chaux.....	Coloration rouge violet idem	Coloration rouge violet idem
Carbonate de soude.....	Coloration jaune d'abord puis ppté gélatineux	Coloration jaune d'abord, puis ppté gélatineux
Eau bromée ajoutée goutte à goutte.....	Ppté noir lentement à froid vite à chaud	Ppté noir lentement à froid, vite à chaud
A 5 cc. sol. on ajoute 1 goutte sol. FeCl ₃	Rien	Odeur de SO ²
Nitrate d'argent.....	idem	Coloration rouge violet
Chlorure d'or.....	Coloration bleu vert intense, ppté par l'alcool	Coloration bleu vert intense ppté par l'alcool
Chauffé en présence d'HCl.....	Couleur jaune verdâtre, due au diazoïque formé	Couleur jaune brunâtre due au diazoïque formé
Chauffé en présence d'HCl, et additionné de R. de Schiff.....	Coloration rouge	Coloration rouge
Réaction de Dénigès (pour la fonction OH), 0,5 cc. H ₂ O ₂ + 1 goutte SO ⁴ Cu 5 % + 0,5 cc. eau ammoniacale + 0,5 cc. solut. arsénicale.		
3 cc. solution ajoutés de 3 gouttes HCl 5 % et 3 gouttes NO ² Na 5 %.....		
Au diazoïque ci-dessus formé, on ajoute 15 gouttes d'une sol. de 3 % resorcine alcalinisée par CO ₂ Na ₂ à 30 %.....		

Nora. — Voir plus loin l'action du réactif de Bongault, de celui de Bressanin, de H₂S, du chlorure d'étain et de l'hydrogène naissant.

Quant au sulfarsénol, nous avons constaté qu'il a presque les mêmes réactions que le novarsénobenzol.

Avec facilité on reconnaît les groupes SO^2 en chauffant la substance avec SO^4H^2 , ou HCl ; quant aux groupes CH^2 , ils régénèrent la formaldéhyde, aisément reconnaissable grâce au réactif de SCHIFF (comme il a été dit pour le novarsénobenzol). De même le couple de DENIGÈS (1) (eau oxygénée et sulfate de cuivre) laisse reconnaître les deux fonctions OH.

Choix d'une réaction sensible pour les composés arsénobenzoliques

Nous avons étudié ou recherché quelques réactions des novarsénicaux afin de pouvoir distinguer, au point de vue qualitatif, ces produits arsénobenzoliques, des autres produits que nous avons déjà étudiés.

Nous nous sommes spécialement occupés d'une diazo-réaction indiquée par ABELIN (3) pour l'arsénobenzol, parfaitement applicable aux novarsénobenzol et sulfarsénol.

Pour effectuer l'essai de cette réaction, on diazote une solution d'arsénobenzol au moyen de 3-4 gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique diluée et 3 gouttes d'une solution de nitrite de soude à 0,50 % et, au diazo ainsi formé on ajoute une solution de 10 % de résorcine, alcalinisée de solution aqueuse de CO^3Na^2 à 10 %. En présence des composés arsénobenzoliques, on obtient une coloration rouge.

(1) DENIGÈS, *Précis de Chimie Analytique*, 4^e éd., p. 73. Maloine, éd., Paris 1913.

(2) ABELIN. — *Rep. Pharm.* (3^e s.), t. 23, p. 417, 1911.

De même comme pour l'atoxyl, on voit ici que la matière colorante se forme toujours en milieu alcalin.

Essai pour rendre cette réaction plus sensible

Dans nos divers essais, nous avons observé que la sensibilité de la réaction croît à mesure que l'alcalinité devient plus forte (surtout quand il s'agit de quantités très petites).

En remplaçant le carbonate de soude par l'ammoniaque — dont le degré d'alcalinité est plus fort que celui d'une solution même saturée de carbonate de soude, — la coloration devient plus nette et la sensibilité croît.

Nous avons constaté qu'on peut déceler :

0 gr. 00005 d'arsénobenzol en copulant de la résorcine avec Na_2CO_3 .

0 gr. 000025 d'arsénobenzol en copulant de la résorcine ammoniacale.

Voici comment nous opérons :

Sur un verre de montre (1) on met quelques gouttes de la solution arsenicale, on acidule avec 2 gouttes d'acide chlorhydrique dilué à 5 % et on ajoute 3 à 4 gouttes d'une solution de nitrite de soude à 0,50 %. On abandonne pendant quelques instants le mélange pour que la diazotation s'accomplisse et on ajoute 3 à 4 gouttes d'une solution de résorcine à 10 % dans de l'ammoniaque officinale.

(1) Nous effectuons la diazoréaction, dans des verres de montre quand il s'agit de quantités trop petites de substance. D'ailleurs on peut très bien opérer dans des tubes à essai.

Avec l'arsénobenzol, on obtient une belle coloration rouge-cerise. Avec le novarsénobenzol et le sulfarsénol, on a une belle coloration rouge.

Degré de sensibilité de la réaction

Nous avons déterminé le degré de sensibilité de la réaction avec des solutions, dont les titres nous étaient connus, et nous avons trouvé :

Arsénobenzol	0,000025 gr.
Novarsénobenzol	0,00001 —
Sulfarsénol	0,00001 —

Réactions pour distinguer l'arsénobenzol du novarsénobenzol

Nous avons indiqué sur le tableau VII le fait que le novarsénobenzol chauffé en présence de l'acide chlorhydrique dilué s'hydrolyse, détache son groupe méthylénique et régénère le formol. On met en évidence le formol ainsi régénéré par le réactif de SCHIFF (production de coloration rouge-violette).

C'est donc en isolant du formol qu'on différencie le novarsénobenzol de l'arsénobenzol.

Pour caractériser le formol par une autre réaction que le réactif de SCHIFF, qui n'est pas spécifique, nous avons essayé d'appliquer une réaction colorée de formol, très sensible, indiquée récemment par Rossi (1). Elle consiste

(1) ROSSI. — *Bull. Sc. Pharm.*, t. 27, p. 216, 1920, d'après *Boll. Chim. Farm. Milano*, t. 58, p. 265, 1919.

à traiter une solution très étendue de formol avec une solution de pyrogallol dissout dans SO^4H^2 concentré ($D=1,84$) ; il se produit une coloration rouge.

Mais le novarsénobenzol chauffé avec SO^4H^2 et traité par la solution de pyrogallol sulfurique n'a rien donné de particulier qui mérite d'être retenu (1).

Après divers essais, nous avons obtenu un réactif sensible pour le formol, et en même temps pour le novarsénobenzol. C'est une solution à 5 % de gaïacol cristallisé dans de l'acide sulfurique concentré, qui, en présence d'une solution étendue de formol, donne une belle coloration rouge-violette et en présence d'une solution étendue de novarsénobenzol chauffé préalablement avec quelques gouttes d'acide sulfurique donne une coloration rouge, — coloration due au formol régénéré, comme nous l'avons dit.

Voici comment il convient d'opérer :

Dans un tube à essai, on prépare une solution de 0 gr. 20 de gaïacol cristallisé dans 3-4 cm^3 de SO^4H^2 concentré. On ajoute à l'aide d'une pipette effilée 1 à 2 cm^3 de la solution de novarsénobenzol, de manière à superposer cette solution pour former deux couches distinctes. On imprime au tube à essai, avec la main, très attentivement, quelques mouvements de rotation. La zone de contact des deux couches superposées s'échauffe (2), le formol se dégage et au bout de quelques secondes on voit apparaître un bel anneau rouge.

Le salvarsan ne donne rien de pareil.

(1) On obtient une coloration brun foncé sale.

(2) La chaleur qui naît du contact de la couche aqueuse du novarsénobenzol avec l'acide sulfurique concentré, suffit pour déterminer l'hydrolyse du novarsénobenzol et régénérer ainsi le formol.

CHAPITRE II

Recherches spéciales

Recherches de l'Arsenic dans la molécule des composés arsenicaux organiques

Les recherches qui suivent ont été effectuées dans le but de voir comment se comportent les différents composés arsenicaux organiques vis-à-vis de certains réactifs de l'arsenic.

A. — Réactif de Bressanin

L'attention sur ce réactif a été attirée par M. FAVREL (1) et nous effectuons les réactions d'après ses indications :

On ajoute à 15 cm³ d'acide sulfurique concentré (2) 40° B^é, 1 cm³ d'une solution arsenicale et 1 cm³ d'une solution au 10° d'iodure de potassium. Toutes les substances arsenicales précipitent l'arsenic sous forme de tri-iodure d'arsenic avec teintes différentes.

Le tri-iodure d'arsenic ainsi formé est insoluble dans HCl (3). Opérant toujours dans les mêmes conditions,

(1) FAVREL. — *Rep. Pharm.*, (3^e s.), t. 25, p. 303; 1913.

(2) On doit toujours employer SO₄ H² marquant 50° Bé, car un acide plus concentré met de l'iode en liberté, ce qui ne se produit pas avec l'acide 50° Bé.

(3) C'est là une méthode pour distinguer le précipité de triiodure d'As des précipités de couleur voisine que donnent les sels Sb, Sn, Pb solubles dans l'H Cl.

nous avons étudié l'action du réactif sur les composés arsenicaux organiques et, pour compléter les recherches, nous avons étudié à notre tour la manière dont se comportent : l'acide arsénieux et les arsénites alcalins, l'acide arsénique et les arséniates alcalins.

Voici les résultats obtenus :

Acide arsénieux, arsénites . . .	Précipité jaune.
— arsénique, arséniates . .	Précipité brun chocolat.
Cacodylate de soude	Pas de précipité. Odeur cacodylique.
Arrhéнал	Précipité rouge veineux.
Atoxyl	Précipité brun rougeâtre.
Arsacétine	Id.
Hectine	Id.
Salvarsan	Précipité jaunâtre seulement après quelques minutes qui, à la longue, vire au brun chocolat.
Néosalvarsan	Léger précipité jaune qui, à la longue, vire au rougeâtre foncé.

B. — Action du réactif hypophosphoreux sur les composés arsenicaux organiques

Le réactif hypophosphoreux indiqué pour la première fois par ENGEL (1873) (1) et proposé plus tard par BOUGAULT (2) pour la recherche de l'arsenic dans la glycérine sert à présent pour caractériser les divers corps arsenicaux.

Nous avons préparé ce réactif d'après la formule proposée par BOUGAULT : « On dissout 20 grammes d'hypophosphite de sodium dans 20 cm³ d'eau et on ajoute 200 cm³ d'acide chlorhydrique pur (D=1,17). Il se fait un précipité de chlorure de sodium, que l'on sépare en filtrant sur un tampon de coton... »

(1) ENGEL, *Journ. Pharm. Chim.*, t. 2, p. 10; 1873.

(2) BOUGAULT. — *Journ. Pharm. Chim.*, (6^e S.), t. 15, p. 527; 1902.

Ultérieurement, BOUGAULT a modifié l'emploi du réactif acide hypophosphoreux chlorhydrique (1) de manière à le rendre plus sensible et plus rapide, en ajoutant 1 à 2 gouttes d'une solution d'iode N/10 au moment de l'emploi, au mélange de 1-2 cm³ du liquide à essayer avec 5 à 10 cm³ de réactif.

Nous avons étudié l'action du réactif hypophosphoreux avec et sans addition d'iode sur les composés arsenicaux organiques. Nous exposons dans le tableau VII les résultats obtenus, en employant toujours 2 cm³ des solutions arsénicales à 0,50 % et 10 cm³ de réactif.

(1) J. BOUGAULT. — *Journ. Pharm. Chim.* (6^e S.), t. 26, p. 43 ; 1907.

**Action du réactif hypophosphoreux-chlorhydrique (Bougault)
sur différents composés arsénicaux**

TABLEAU VII

	NON IODÉ		IODÉ	
	A froid après 24 heures	A chaud après 20 minutes	A froid après 24 heures	A chaud après 20 minutes
Acide arsénieux et arsénites...	Ppté brun noir	Ppté brun noir	Ppté noir	Ppté noir
Acide arsénique et arséniates..	idem	idem	idem	idem
Cacodylate de soude.....	Pas de ppté, odeur de cacodyle (1)	Pas de ppté, odeur de cacodyle	Pas de ppté odeur de cacodyle	Pas de ppté odeur de cacodyle
Arrhéнал.....	Ppté noir (2)	Ppté brun noir	Ppté noir	Ppté noir
Atoxyl.....	Ppté jaune	Léger ppté jaune citron	Ppté jaune citron	Léger ppté jaune citron devenant brun au bout d'une heure
Arsacétine.....	idem	Léger ppté jaune rougeâtre	idem	Ppté jaune foncé
Heetine.....	Ppté jaunâtre	Ppté rouge brun	idem	Ppté jaune citron
Arsénobenzol...	Ppté rouge jaunâtre	Trouble rougeâtre foncé	Léger ppté rougeâtre	Louche jaune rougeâtre
Novarsénobenzol	idem	idem	idem	Ppté jaune rougeâtre

(1) A la longue on observe un dépôt jaune d'As à la surface du liquide.

(2) Le précipité d'après Auger (1904) est formé de méthylarsénic polymérisé $[(CH_3)As]_n$.

Pour les essais avec le réactif iodé, nous avons ajouté au mélange, au moment de l'emploi, 2 gouttes d'iode N/10.

Degré de sensibilité de la réaction

Nous avons essayé d'établir le degré de sensibilité du réactif hypophosphoreux, vis-à-vis des substances arsenicales organiques que nous étudions.

Voici quelques remarques à ce sujet :

a) Le tableau VII montre que la propriété signalée par BOUGAULT, que possède l'iode d'augmenter la sensibilité du réactif est générale. C'est pour ce motif que, dans les recherches que nous venons d'indiquer, nous employons toujours le *réactif iodé*.

b) La sensibilité du réactif dépend encore de la dilution.

Nous avons donc cherché à réduire autant que possible à la fois le volume du liquide employé pour l'essai et celui du réactif de BOUGAULT. Nous avons pu ainsi observer des troubles ou des précipités qu'on n'aurait pas obtenus dans les conditions de dilution habituelles.

Nous avons employé de petits tubes à essai de 2 cm³ ; comme quantité de réactif 1,5 cm³, auquel nous avons ajouté une goutte d'une solution N/20 d'iode, et 4 à 5 gouttes de liquide à essayer. Nous n'avons tenu compte que de ce qui se passait soit après une heure à chaud, soit au maximum après 24 heures à froid.

Les résultats obtenus dans ces recherches sont exposés dans le tableau VIII.

Sensibilité du réactif hypophosphoreux iodé

TABLEAU VIII

	A froid	A chaud
Cacodylate de soude.....	0.0001	0.0001
Arrhénal.....	0.0003	0.0002
Atoxyl.....	0.0005	0.0004
Arsacétine.....	0.0007	0.0005
Hectine.....	0.0008	0.0007
Arsénobenzol.....	0.0005	0.0004
Novarsénobenzol.....	0.0006	0.0005

NOTA. — Le cacodylate donne une odeur de cacodyle à peine au bout de trois heures à froid. A la longue, cette odeur disparaît.

**Réactions particulières du réactif de Bougault
sur certains dérivés arsenicaux organiques.**

— Influence des chaînes latérales

Le réactif hypophosphoreux qu'à notre tour nous avons voulu étudier, n'est applicable, comme l'a démontré BARTHE (1) et vérifié GUYOT (2), qu'aux substances arsenicales pures, ou du moins privées de certaines matières organiques (on sait aussi que certains sels métalliques, comme les sels mercuriques, sont réduits par le réactif [3]).

(1) L. BARTHE. — *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, t. 52, p. 342; 1912.

(2) R. GUYOT. — *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, t. 53, p. 338; 1913.

(3) DORVAULT. *L'Officine*, 15^e éd., p. 89; 1910.

Or, quand nous avons examiné les propriétés chimiques du novarsénobenzol et celles du sulfarsénol, nous avons vu que ces substances, en présence de l'acide chlorhydrique à chaud, libèrent les composés qui constituent les chaînes latérales (formol et acide sulfureux).

Notre attention fut donc attirée sur l'action individuelle de ces deux corps sur le réactif hypophosphoreux.

Le formol, comme l'a constaté d'ailleurs GUYOT (1), est sans action sur le réactif ; l'acide sulfureux, au contraire, se trouve réduit avec mise en liberté de soufre.

Mais comme dans le novarsénobenzol et le sulfarsénol la proportion de SO^2 est faible, il était intéressant de voir quelle est la sensibilité de ce réactif vis-à-vis de SO^2 .

Nous avons déterminé cette sensibilité du réactif avec une solution à titre connu de Na^2SO^3 .

Jusqu'à 0 gr. 02 Na^2SO^3 , on ne note aucune modification du réactif. Une quantité de 0 gr. 025 SO^3Na^2 additionnée de 5 cm^3 de réactif donne un louche appréciable. Au-dessus de cette dose, le louche s'accroît, devenant de plus en plus épais à mesure que la quantité de Na^2SO^3 augmente.

Or, 0 gr. 025 Na^2SO^3 correspondent à 0 gr. 013 SO^2 ; c'est la limite de la sensibilité du réactif sur SO^2 .

Cette quantité de 0 gr. 013 SO^2 correspond à :

0 gr. 0946 novarsénobenzol ou

0 gr. 0607 sulfarsénol.

Dans nos essais, jamais nous n'avons employé de quantités aussi élevées de novarsénobenzol ou de sulfarsénol.

(1) R. GUYOT. — *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, t. 53, p. 338 ; 1913.

Aussi n'y a-t-il pas lieu, dans les conditions où l'on se trouve habituellement, à se préoccuper de l'action du réactif hypophosphoreux sur la partie sulfonée de la molécule novarsénobenzolique et sulfarsénolique.

**C. — Action de l'hydrogène sulfuré
sur les solutions
des composés arsenicaux organiques**

Nous avons recherché comment se comportent vis-à-vis de l'hydrogène sulfuré les différentes substances arsenicales, tant pour nous rendre compte si l'arsenic qu'elles contenaient était plus ou moins précipitable à l'état de sulfure, que pour voir si on pouvait également par ce moyen, identifier les composés arsenicaux eux-mêmes.

Nous avons opéré avec des solutions à 1 % en général, exception faite pour les arsénobenzols, dont nous avons employé des solutions de 0,50 %.

Sur les mêmes substances, en mêmes quantités, nous avons fait trois essais successifs :

- a) En milieu neutre ;
- b) En milieu légèrement acidulé avec HCl 1 % ;
- c) En milieu fortement acidulé avec HCl 20 %.

L'action du courant d'hydrogène sulfuré sur les solutions a duré en général 20 minutes, et les résultats ont été observés : immédiatement, après 3 heures, et enfin après 6 heures.

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau n° IX.

**Traitement à l'hydrogène sulfuré
des solutions arsénicales**

TABLEAU IX

	Légère acidulation avec HCl 1 % (1)	Forte acidulation avec HCl 20 %
Cacodylate de sonde	Odeur cacodylique	Odeur cacodylique
Arrhéнал	Rien	Ppté de sulfure d'As, à peu près quantitative
Atoxyl	Ppté blanc, au fond jaune formé de sulfure d'As ; la précipitation n'est pas quantitative	Ppté blanc, au fond jaune formé de sulfure d'As ; la précipitation est quantitative
Arsacétine	idem	idem
Hectine	idem	idem
Arsénobenzol	Rien	Rien
Novarsénobenzol (2)	Ppté jaunâtre de sulfure d'As ; la précipitation n'est pas quantitative	Ppté jaunâtre de sulfure d'As ; la précipitation n'est pas quantitative
Sulfarsénol (2)	idem	idem

(1) Les solutions ne subissent aucune action, en milieu neutre.

(2) On sait, que par l'action de l'acide chlorhydrique, les solutions de novarsénobenzol et sulfarsénol, produisent un léger précipité. C'est seulement après séparation du précipité formé, que les solutions sont soumises à l'action de l'hydrogène sulfuré.

NOTA. — Sauf les solutions " arsénobenzoliques " qui sont à 0 gr. 50 p, 100, les autres solutions arsénicales sont à 1 p. 100.

Voici ce qu'on constate :

a) L'hydrogène sulfuré est sans action sur les solutions des composés arsenicaux organiques en milieu neutre ;

b) En milieu légèrement acide, l'arrhéнал et l'arséno-

benzol ne subissent aucune influence, tandis que les autres composés précipitent leur arsenic *partiellement*, sous forme de précipités jaunes de sulfure d'arsenic (1).

Nous avons constaté que la précipitation n'est pas quantitative de la manière suivante :

Les liquides filtrés, après la séparation des précipités, ont été évaporés et incinérés pour la destruction des matières organiques contenues dans les molécules des composés, par la méthode de la magnésie indiquée par M. KOHN-ABREST (2).

Les résidus de l'incinération des filtrats de l'atoxyl, arsacétine, hectine, novarsénobenzol et sulfarsénol ont montré la présence de l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh ;

c) En milieu fortement acide, l'hydrogène sulfuré précipite intégralement (3) l'atoxyl, l'arsacétine et l'hectine à peu près quantitativement l'arrhénal, partiellement le novarsénobenzol et le sulfarsénol ; il est sans action sur la solution d'arsénobenzol ;

d) L'action de l'hydrogène sulfuré sur le cacodylate en milieu légèrement acide ou fortement acide laisse percevoir une odeur de cacodyle.

(1) Pour nous convaincre que les précipités sont formés d'As nous avons opéré comme suit pour toutes les substances : les précipités ont été recueillis sur des filtres sans plis, dissous dans l'ammoniaque, traités ensuite par NO_3H et SO_4H_2 à chaud et l'As transformé ainsi en acide arsénique a été caractérisé au moyen de l'appareil de Marsh.

(2) E. KOHN-ABREST. — *C. R.*, t. 171, p. 1177 ; 1920.

(3) Pour voir si la précipitation est quantitative nous avons recherché dans les filtrats l'As de la même manière, comme il a été décrit ci-dessus, parag. (b). Les filtrats de l'atoxyl, Arsacétine et Hectine n'ont montré aucune présence d'arsenic.

D. — Autres réactifs spéciaux

Nous avons poursuivi nos recherches sur la manière dont se comportent les matières arsenicales étudiées par nous vis-à-vis d'une solution de chlorure stanneux et de l'hydrogène naissant :

a) Le réactif au chlorure stanneux, nommé réactif de Bettendorf, donne en général des précipités avec les solutions arsenicales ;

b) L'hydrogène naissant en milieu acide possède une action réductrice sur tous les composés arsenicaux étudiés par nous. L'arsenic de leurs molécules est transformé en hydrogène arsénié As H^3 (exception faite pour le cacodylate). Pour caractériser l'hydrogène arsénié, nous avons utilisé la preuve de Gutzeit, sur le papier filtre humecté au nitrate d'argent, ou le papier sensibilisé au chlorure mercurique et iodure de potassium signalé récemment par CRIBIER (1).

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau ci-dessous :

	Action du Sn Cl^2	Action de l'hydrogène naissant
Cacodylate Na.	Odeur cacodylique.	$\text{As}^2 (\text{CH}_3)_4 \text{ O}$ - oxyde de cacodyle
Arrhénal.....	Ppté blanc.	Faible odeur d'ail.
Atoxyl.....	Ppté jaunâtre soluble à chaud.	Dégagement d' As H^3
Arsacétine.....	Ppté blanc.	—
Hectine.....	Id.	Dégage moins fortement As H^3
Salvarsan.....	Ppté jaunâtre.	Dégagement d' As H^3
Néosalvarsan..	Id.	—
Sulfarsénol....	Id.	—

(1) J. CRIBIER. — *Journ. Pharm. Chim.*, t. 24, p. 241 ; 1921.

CHAPITRE III

Essais d'établissement d'une méthode de séparation des composés arsenicaux organiques

Nous avons essayé d'établir une méthode générale pour la recherche quantitative des composés arsenicaux organiques.

Nous avons utilisé à cet effet quelques-unes des réactions les plus nettes et surtout les plus sensibles.

Les résultats de ces recherches sont condensés dans le tableau X ; elles ne s'appliquent qu'à des substances *in vitro*.

**Essai d'analyse qualitative des composés
arsénicaux-organiques**

TABLEAU X

A) A 30 gouttes de la solution arsénicale, on ajoute 4-5 gouttes ClH dilué 5 % et 5 gouttes d'une solution de nitrite de soude 1 %, et le mélange est laissé en contact pendant quelques instants.		
On divise ensuite le mélange dans 2 verres de montre.		
1° A l'un on ajoute 5 à 6 gouttes d'une solution ammoniacale de β naphtol 5 %	Coloration jaune orangé	Atoxyl
2° A l'autre on ajoute 5 à 6 gouttes d'une solution ammoniacale de resorciné 10 %	a) Coloration rouge cerise	Arsénobenzol
B) Pour mieux différencier l'Arsénobenzol du Novarsénobenzol : on superpose dans un tube à essai 2 cc. de la solution arsénicale à examiner et 4 cc. d'une solution de 5 % gaiacol cristallisé dans l'acide sulfurique conc	b) Coloration rouge foncé	Novarsénobenzol
	Anneau rouge à la zone de séparation, ou coloration du mélange par agitation	
C) On évapore sur un verre de montre au B. M. 15 gouttes de la solution arsénicale en présence de 1 à 2 gouttes d'une solution de soude $n/10$.		
Sur le résidu, on effectue la diazoréaction avec copulation de β naphtolammoniacal [voir (A) 1°].	Coloration jaune orangé	Arsacétine
D) Dans un tube à essais on ajoute à 1 cc. de la solution arsénicale, 10 cc. réactif hypophosphoreux de Bougault additionné de 4 à 5 gouttes d'une solution d'iode $n/10$.		
On laisse chauffer au B. M. pendant une demi-heure	a) Odeur cacodylique b) Précipité noir	Cacodylate de soude Arrhénil
E) Si l'addit. d'acide chlorhydrique (A) produit un trouble ou un léger précipité blanc, en effectuant la réaction ci-dessus décrite en (A.1°)	Coloration jaune orangé pâle	Hectine

Recherches en vue de l'identification des substances arsenicales dans les viscères

Solubilités. — La caractérisation dans les viscères des substances arsenicales qui peuvent s'y trouver, en d'autres termes la détermination de la forme sous laquelle l'arsenic a été absorbé est un des problèmes les plus intéressants de la toxicologie de l'arsenic.

Les réactions dont nous nous sommes occupées au cours de ce travail nous permettent facilement de reconnaître *in vitro* la substance arsenicale. Mais le problème est la plupart du temps insoluble quand il s'agit de caractériser les substances arsenicales dans les viscères.

Sur les conseils de nos maîtres, nous avons cherché à quoi on aboutissait, en suivant la marche généralement employée pour l'extraction des alcaloïdes en toxicologie.

Mais il était nécessaire au préalable d'étudier systématiquement les solubilités des dérivés arsenicaux dans divers dissolvants organiques, afin d'isoler par épuisements à l'aide d'un dissolvant approprié, intégralement la substance arsenicale, et de l'identifier ensuite.

Dans ce but, nous avons d'abord étudié les solubilités des composés arsenicaux dans les dissolvants qui servent à l'extraction des poisons organiques en toxicologie.

Solubilité des différents composés arsénicaux dans plusieurs dissolvants organiques

Solubilité dans 100 p. en poids à + 20°

TABLEAU XI

Substances	Alcool absolu	Alcool à 90°	Pétrole léger	Ether sulfurique	Chloroforme	Ether acétique	Benzol	Alcool amylique
Cacodylate de soude.....	16,62	Très soluble	0,76	0,10	0,07	Insol.	Insol.	0,46
Arrhéнал.....	0,25	0,48	Insol.	0,31	0,14	Traces	idem	0,12
Atoxyl.....	0,56	0,91	idem	0,06	Insol.	idem	idem	Traces
Arsacétine.....	0,31	0,84	idem	Traces	0,01	idem	idem	0,24
Hectine.....	2,20	3,38	idem	idem	Insol	0,57	idem	0,21
Arsénobenzol.....	0,10	0,17	idem	idem	idem	0,11	Traces	0,12
Novarsénobenzol.....	Insol.	Traces	idem	Insol.	0,03	0,06	idem	0,11
Sulfarsénol.....	Traces	idem	idem	Traces	Traces	0,09	Insol.	Traces
Acide arsénieux.....	Traces	0,36	Traces	0,06	Insol.	0,22	Insol.	0,31
Acide arsénique.....	idem	0,40	idem	0,04	idem	0,17	idem	0,38
Arsénite de soude.....	Insol.	0,08	Rien	Traces	idem	0,42	idem	Insol.
Arséniate de soude.....	idem	Traces	idem	Insol.	idem	0,06	idem	Traces

Nous venons d'exposer dans le tableau XI les résultats de nos recherches sur les solubilités des divers corps arsenicaux dans différents dissolvants organiques.

On trouvera, dans le tableau indiqué ci-dessus, entre autres les solubilités de ces corps dans l'alcool. Car on sait que c'est précisément par macération dans l'alcool que l'on extrait *grosso modo* les alcaloïdes et autres poisons ou substances organiques des viscères.

Il était intéressant aussi à ce point de vue de connaître les solubilités respectives de l'acide arsénieux ou arsénique, des arsénites et des arséniates, ce qui pourrait éventuellement permettre des éliminations systématiques au cours d'une expertise toxicologique.

Il résulte de ce tableau (XI) que malheureusement l'arsénobenzol et le novarsénobenzol sont insolubles dans l'alcool concentré, ce qui paraît un obstacle à l'extraction de ces composés par macération alcoolique des viscères.

Toutefois, comme le produit de la macération a un titre alcoolique peu élevé (en général à 70°), on peut prévoir que dans ces milieux assez aqueux, l'arsénobenzol et le novarsénobenzol passeront en solution ; ce n'est que lors des purifications par traitement à l'alcool de plus en plus concentré qu'on risque de les laisser de côté.

Aussi devrait-on essayer, — nous ne l'avons pas fait, — des essais de purification par l'aluminium activé, méthode indiquée par M. KOHN-ABREST, qui met en œuvre des liquides hydroalcooliques suffisamment étendus.

Essai d'extraction de corps arsenicaux organiques de leurs solutions aqueuses

Afin de tenir compte de la méthode généralement employée en toxicologie, nous avons successivement essayé d'extraire les substances arsenicales de leurs solutions aqueuses en milieu acide et en milieu alcalin par épuisements avec les dissolvants habituels.

Les épuisements ont été pratiqués sur 20 à 30 cm³ de liquide, à trois reprises, avec une quantité totale de dissolvant de 100 cm³.

Voici les résultats obtenus, les corps étant groupés suivant leur parenté chimique :

Essais sur le Cacodylate de soude et l'Arrhénal

(Solutions à 0,05 gr. dans 20 cc. d'eau distillée)

	Cacodylate Na	Arrhénal.
Pétrole léger..... { acide.	Traces	Rien.
{ alcal.	—	—
Ether ordinaire..... { acide.	Soupçons.	Traces.
{ alcal.	Rien.	Traces.
Chloroforme..... { acide.	—	—
{ alcal.	Soupçons.	Soupçons.
Alcool amylique..... { acide.	Soupçons.	Soupçons.
{ alcal.	Traces.	Soupçons.
Ether acétique..... { acide.	Rien.	Rien.
{ alcal.	Rien.	Rien.

a) *Cacodylate*. — Les produits de l'épuisement par le pétrole léger des solutions de cacodylate de soude en solution acide, après évaporation et calcination en présence de la magnésie, ont donné un anneau dans l'appareil de Marsh de 0 gr. 0015 As à peine, quantité pourtant assez appréciable ;

b) *Arrhénal*. — Les produits de l'épuisement par l'éther acide de la solution d'arrhénal, après évaporation et destruction (magnésie), ont donné un anneau (Marsh) de 0,001 As.

Essais sur l'Atoxyl, l'Arsacétine et l'Hectine

(Solutions aqueuses à 0 gr 02 dans 20 cc. d'eau distillée)

		Atoxyl	Arsacétine	Hectine
Pétrole léger...	{acide .	Rien	Rien	Rien
	{alcal .	—	—	—
Ether ordinaire.	{acide .	Soupçons	Rien	Rien
	{alcal .	idem	idem	idem
Chloroforme. . .	{acide .	—	—	—
	{alcal .	Rien	Soupçons	Rien
Alcool amylique.	{acide .	Soupçons	Traces	Traces
	{alcal .	idem	idem	idem
Ether acétique..	{acide .	Traces	Traces	Traces
	{alcal .	Rien	Rien	Rien

a) *Atoxyl et Arsacétine*. — Sur tous les résidus d'épuisement de l'atoxyl et de l'arsacétine, après évaporation des dissolvants, nous avons effectué les diazoréactions (voir p. 18 et 20). Les diazoréactions faiblement positives ont été marquées sur le tableau ci-dessus par le mot « soupçons ». Les diazoréactions positives, facilement reconnaissables, ont été marquées par le mot « traces ».

On peut constater que l'éther acétique et l'alcool amylique constituent des dissolvants relativement assez sensibles pour l'atoxyl et ses dérivés ;

b) Hectine. — Les résidus d'épuisement de l'hectine ont été évaporés, incinérés par la méthode à la magnésie (1) employée par nous d'habitude dans nos recherches et essayés au point de vue de l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh.

Les produits des épuisements de l'hectine par l'alcool amylique (acide et alcalin) ont donné des anneaux d'As à peu près de 0 gr. 001.

Les produits des épuisements de l'hectine par l'éther acétique acide ont donné un anneau d'As d'environ 0 gr. 0015.

Essais sur l'Arsénobenzol, Novarsénobenzol et Sulfarsénol

(Solutions aqueuses à 0,01 gr. pour 20 cc. d'eau distillée)

		Arséno- benzol	Novarséno- benzol	Sulfarsénol
Pétrole léger.	acide	Rien	Rien	Rien
	alcal.	—	—	—
Ether ordinaire.	acide	Rien	Rien	Rien
	alcal.	idem	idem	idem
Chloroforme.	acide	—	—	—
	alcal.	Rien	Traces	Rien
Alcool amylique.	acide	Traces	idem	Traces
	alcal.	idem	idem	idem
Ether acétique.	acide	Traces appréciables	Traces appréciables	idem
	alcal.	Traces infimes	Traces infimes	idem •

(1) Voir page 42.

C'est par la diazoréaction indiquée (p. 28) que nous avons recherché les composés arsénobenzoliques dans les résidus obtenus après évaporation des dissolvants.

On observe que tous les arsénobenzols sont extraits par l'éther acétique en solution tartrique. De même par l'alcool amylique.

Même avec 0 gr. 005, nous avons obtenu les diazoréactions positives, peu intenses il est vrai, mais suffisamment pour être probantes.

Par épuisement des milieux alcalins par CO_3HNa , on n'extrait qu'à grand'peine des traces des arsénoïques, pratiquement on peut dire qu'on ne les extrait pas dans ces conditions.

Essai d'extraction des composés arsénicaux non organiques

Pour compléter ces recherches, il était intéressant de se rendre compte de la manière dont se comportent l'acide arsénieux et arsénique vis-à-vis des dissolvants organiques employés par nous, comme nous l'avons déjà dit. Nous avons effectué des essais sur ces deux corps parallèlement aux autres.

Voici les résultats obtenus :

		Acide arsénieux	Acide arsénique
Pétrole léger	{acide	Rien	Rien
	{alcalin . . .	idem	idem
Ether ordinaire	{acide	Soupçons	Traces
	{alcalin . . .	Rien	Rien
Chloroforme	{acide	idem	idem
	{alcalin . . .	idem	idem
Alcool amylique	{acide	Traces	Traces
	{alcalin . . .	Rien	Rien
Ether acétique	{acide	Traces	Traces
	{alcalin . . .	Soupçons	idem

L'arsenic a été recherché dans les résidus obtenus après l'évaporation des dissolvants indiqués ci-dessus au moyen du réactif hypophosphoreux iodé.

On voit par le tableau qu'on n'extrait qu'à grand'peine, et en traces minimales, ces substances par les dissolvants mis en œuvre.

Mélanges de plusieurs substances en solution aqueuse

Essai d'extraction

A) Dans 30 cm³ d'eau distillée, nous avons dissous : 0 gr. 05 de cacodylate de soude et autant d'arrhénal et 0 gr. 02 d'atoxyl, 0 gr. 02 d'arsacétine et 0 gr. 02 d'hec-tine. Nous avons acidulé par l'acide tartrique et nous avons épuisé la solution par des dissolvants appropriés,

Nous avons ensuite alcalinisé la solution par du CO^3HNa et nous avons effectué les mêmes genres d'épuisements.

a) Dans les résidus d'épuisement par le pétrole léger, éther ordinaire et alcool amylique, pour l'extraction du cacodylate, de l'arrhénal et de l'hectine, nous avons recherché l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh ;

b) Dans les résidus d'épuisement par l'éther acétique et par l'alcool amylique, nous avons recherché l'atoxyl et l'arsacétine par la diazoréaction.

Les résultats sont les suivants :

	Épuisement en milieu acide	Épuisement en milieu alcalin
Pétrole léger (Cacodylate Marsh)	Anneau	—
Ether ordinaire (Arrhénal Marsh)	Soupçons	Soupçons
Alcool amylique { (Hectine Marsh)	Rien	Rien
{ (Arsacétine Diazo-R.)	idem	idem
Ether acétique (Atoxyl Diazo-R.)	Positive	idem

On voit que dans le mélange de cinq corps c'est à peine si nous avons pu isoler des *traces de cacodylate et des traces d'atoxyl*.

B) Nous avons ensuite dissous dans 20 cm^3 d'eau 0 gr. 05 de cacodylate de soude, 0 gr. 02 d'atoxyl et 0 gr. 01 de novarsénobenzol, afin de voir comment se comporte la solution contenant ces trois substances vis-à-vis des dissolvants.

Nous avons acidulé avec l'acide tartrique et épuisé la solution successivement par le pétrole léger et par l'éther acétique.

Voici les résultats obtenus :

Pétrole léger (Cacodylate.. Marsh... ..) Anneau

Ether acétique (Atoxyl Diazo R.) Positive

» (Novarsénobenzol ») Positive

a) Le résidu d'épuisement par le pétrole léger après incinération a donné à l'appareil de Marsh un très faible anneau d'arsenic, dû au cacodylate isolé avec beaucoup de peine du mélange ;

b) Sur les résidus d'épuisement par l'éther acétique, nous avons recherché l'atoxyl et le novarsénobenzol, par leurs diazoréactions respectives.

L'arsénobenzol et le sulfarsénol se comportent à ce point de vue comme le novarsénobenzol.

Par épuisement à l'éther acétique, nous pûmes déceler ces corps en opérant de la même façon que pour le novarsénobenzol.

En général, les arsénobenzols peuvent être isolés de leurs solutions aqueuses par épuisement avec l'éther acétique, mais seulement en très petites quantités.

D'après ce que nous avons exposé jusqu'à présent, on peut déduire que par la manière d'épuisement par les solvants organiques on peut déceler — *in vitro* — le cacodylate de soude, l'atoxyl, l'arsacétine, l'arsénobenzol, le novarsénobenzol et le sulfarsénol. Mais on ne saurait songer à les isoler quantitativement, car les doses extraites éventuellement par épuisement sont minimales.

Recherches sur les viscères

Pour nous rendre compte de la manière dont se comportent les substances arsenicales en présence des vis-

cères, nous avons mélangé chaque substance à part avec des viscères (foie et poumons) exempts d'arsenic.

Nous avons appliqué à l'extraction des substances arsenicales mélangées aux viscères, la méthode suivie au Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police, pour l'extraction des alcaloïdes, qui est en principe celle de STAS-OTTO.

Voici comment nous avons procédé :

Les viscères sont mis à macérer dans 3 à 4 fois leur volume d'alcool à 90° pendant 12 heures vers 60°.

On sépare le liquide alcoolique par filtrage et expression et on évapore l'alcool par distillation sous pression réduite et à basse température.

Au résidu sirupeux ainsi obtenu, on ajoute une nouvelle quantité d'alcool, on filtre et on distille de nouveau, toujours sous pression réduite. On ajoute ensuite pour la troisième fois de l'alcool (1) et environ 30 cm³ d'eau.

Il reste ainsi un résidu aqueux qui sera soumis à des séries d'épuisements ainsi que nous allons l'indiquer.

Toutes les substances arsenicales organiques étudiées par nous sont plus ou moins solubles dans l'alcool à 90° (voir tableau X). On les trouvera donc dans les liquides résultant des macérations alcooliques dont le titre est d'ailleurs très inférieur à 90°.

Dans ce qui suit, nous exposons les résultats obtenus avec des viscères contenant une seule des substances arsenicales.

(1) Nous n'avons pas repris cette fois le résidu par de l'alcool absolu puisque d'après ce qui est indiqué au tableau X, certaines substances arsenicales organiques sont insolubles dans l'alcool absolu.

Cacodylate de soude. — Nous avons mélangé 0 gr. 01 de substance avec 100 grammes de viscères ; le mélange est abandonné à la température du laboratoire pendant 24 heures.

Après macération alcoolique et extraction suivant les procédés décrits ailleurs, nous épuisons par le pétrole léger en solution acide, puis par l'alcool amylique en solution alcaline. Les résidus des épuisements soumis à l'appareil de Marsh après évaporation et incinération en présence de l'arsenic n'ont permis d'isoler aucune trace d'arsenic.

Avec 0 gr. 05 et 0 gr. 10 de cacodylate, les résultats ont été également négatifs.

Arrhénal. — Comme avec le cacodylate, les résultats sont négatifs même lorsque les viscères contiennent 0 gr. 05 d'arrhénal.

Atoxyl. — Une quantité de 0 gr. 03 de substance est laissée pendant 24 heures en contact avec 100 grammes de viscères. Après macération et extraction habituelles, on épuise par l'éther acétique et les résidus d'épuisement évaporés sont soumis à la réaction de l'atoxyl (par diazo-réaction).

On obtient une coloration jaune, bien différente de la coloration obtenue sur les résidus d'épuisements des viscères témoins (sans composés arsenicaux).

Une autre expérience faite avec 0 gr. 05 d'atoxyl donne une coloration jaune, plus accentuée, se rapprochant de la coloration de l'atoxyl diazoté et copulé avec le β naphthol ammoniacal.

Dans d'autres expériences, nous avons diminué pro-

gressivement la durée du contact de la substance arsenicale avec les viscères.

Nous pûmes constater ainsi qu'après un contact de 10 à 12 heures, la diazoréaction effectuée sur les résidus d'épuisement par l'éther acétique, après les épuisements cités plus haut, a donné une couleur jaune-orangé sale, se rapprochant beaucoup de la coloration de l'atoxyl diazoté et bien différente de la coloration d'un extrait des viscères témoins.

Arsacétine. — Les mêmes opérations effectuées dans les mêmes conditions avec 0 gr. 05 et même 0 gr. 10 d'arsacétine n'en ont pas permis de déceler la moindre trace.

Hectine. — Cette substance non plus n'a pu être isolée d'un mélange où 0 gr. 05 se trouvent incorporés aux 100 gr. de viscères.

Ajoutons qu'en outre les résidus d'épuisement par l'alcool et l'éther acétique ont été traités en vue de la recherche spéciale de l'arsenic, au moyen de l'appareil de Marsh.

Aucune trace n'en a été décelée.

Arsénobenzol, novarsénobenzol, sulfarsénol.

0 gr. 005 de chaque substance, mélangés séparément avec 100 grammes de viscères, sont laissés en contact pendant 12 heures. Le liquide résultant de la macération, soumis aux purifications habituelles et épuisé par l'éther acétique, n'a rien cédé à ce dissolvant.

Toutefois, en augmentant la quantité de substances arsenicales, nous avons constaté qu'avec 0 gr. 01 de ces substances, on observe, en appliquant la diazoréaction sur chaque résidu de l'éther acétique, une coloration

rougêâtre qui rappelle beaucoup la coloration des arsénoïques diazotés, mais qui ne nous a pas paru suffisante pour permettre d'affirmer d'une façon absolue la présence de ces substances dans les macérations en question.

Recherches de l'arsenic dans les solutions résultant des extractions alcooliques

Nous avons vérifié par les méthodes habituelles que les liquides hydroalcooliques obtenus après macération des viscères dans l'alcool et les purifications contenaient effectivement des quantités très appréciables d'arsenic.

Il était donc certain que les substances arsenicales mélangées aux viscères avaient passé en solution hydroalcoolique.

Quelques essais spéciaux d'extraction de substances arsenicales

Nous nous sommes livrés à d'autres recherches complémentaires en vue de l'extraction des substances arsenicales du mélange des viscères, espérant que les résultats seraient meilleurs qu'avec la méthode habituelle.

a) *Essai de macération aqueuse à chaud.* — Une quantité de 0 gr. 05 de substance a été mélangée avec 50 gr. de viscères hachés et le mélange laissé en contact à la température du laboratoire pendant quelques heures. On ajoute 60 cm³ d'eau, et on laisse macérer à 40° environ pendant 3 heures. On filtre et la macération aqueuse obtenue après filtration est additionnée de 250 cm³ d'alcool à 96°. Les albumines sont ainsi précipitées. On

sépare ce précipité par filtration, et le liquide filtré est évaporé à pression réduite pour éliminer l'alcool.

On recherche les substances qui ont été mélangées aux viscères par épuisement avec les dissolvants organiques ci-dessus mentionnés (voir page 56).

Les résultats n'ont pas été satisfaisants.

b) *Essai de macération dans l'alcool absolu pour isoler le cacodylate de soude.* — En raison de la grande solubilité du cacodylate de soude dans l'alcool absolu, nous avons essayé d'isoler ce corps par macération des viscères dans ce dissolvant.

Une quantité de 0,05 de cacodylate de soude a été mélangée avec 30 grammes de viscères, puis on a évaporé à peu près à sec au bain-marie ; au mélange desséché on ajoute 100 grammes d'alcool absolu et on laisse macérer à 40-50° pendant 3 à 4 heures. On filtre, et on évapore le filtrat dans le vide. Le résidu après l'évaporation de l'alcool est repris avec l'eau.

Ce résidu aqueux, acidulé avec de l'acide tartrique, est épuisé par le pétrole léger, le produit de l'épuisement évaporé, incinéré et examiné au point de vue de la preuve de l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh, n'a montré que des traces à peine sensibles d'arsenic.

Vu la quantité assez grande de la substance mélangée aux viscères, on peut déduire, d'après ce résultat, que la méthode n'est pas suffisamment sensible, ni probante.

* * *

En résumé, sauf peut-être en ce qui concerne l'atoxyl, les méthodes d'extraction des poisons organiques appliqués aux viscères, que nous avons essayés, n'ont pas per-

mis d'isoler des quantités appréciables de dérivés arsenicaux organiques.

Il ne semble donc pas, dans l'état actuel de la science, que ce problème puisse être résolu.

Il est cependant intéressant de noter que ces composés passent dans le liquide obtenu par macération alcoolique des viscères et soumis aux traitements purificateurs.

On ne doit donc pas renoncer à l'espoir de trouver un procédé convenable qui puisse isoler les composés arsenicaux organiques des liquides hydroalcooliques résultant de la macération des viscères.

CHAPITRE IV

Observations sur la recherche du Cacodylate de soude dans les viscères

On sait que, pour la recherche et le dosage des poisons minéraux dans les viscères, les toxicologistes ont montré la nécessité de séparer l'élément minéral de la gangue organique, et nombreuses sont les méthodes de destruction des matières organiques utilisées dans ce but.

Ainsi, dans les cas de l'arsenic, si l'appareil de Marsh peut déceler avec facilité les moindres traces de cette substance quand elle est sous forme minérale, il n'agit pas de la même manière, avec la même précision, quand l'arsenic est organique combiné ou mélangé avec des matières organiques.

Pour rendre donc la détermination de l'arsenic sensible, il faut toujours détruire la matière organique.

Nous avons recherché jusqu'à quel point les méthodes habituellement employées en toxicologie pour la destruction des matières organiques, détruisaient aussi certains des dérivés arsenicaux à molécule carbonée qui pouvaient s'y trouver.

Les résultats de nos recherches, entreprises d'après les indications de notre Maître M. KOHN-ABREST, que nous exposerons plus bas, nous ont démontré l'insuffisance des méthodes classiques de destruction, en ce qui concerne les cacodylates.

On sait qu'il y a en somme deux méthodes classiques : l'une met en œuvre l'action du chlore naissant, ou des produits chlorés (FRÉSÉNIUS et BABO, JULES OGIER) ; l'autre consiste en l'action plus ou moins combinée des acides sulfurique et nitrique (FLANDIN et DANGER, POUCHET, A. GAUTIER, DENIGÈS, BERTRAND, BARTHE, etc.).

A ces méthodes viennent s'ajouter les procédés par incinération directe en présence de magnésie, de nitrate de magnésie ou du mélange des deux (MONTHULÉ, GENEUIL, KOHN-ABREST), ou enfin d'autres oxydes ou substances très divisées.

Destruction des composés arsenicaux organiques dans leur solution aqueuse par le chlore naissant

Nous avons d'abord recherché si toutes les substances arsenicales organiques en solution aqueuse peuvent être détruites au moyen du chlore naissant.

A cet effet, nous prenons 0 gr. 03 de chacun des dérivés arsenicaux qui nous intéressent et nous dissolvons chaque prise d'essai dans 80 cm³ d'eau. A chaque solution nous ajoutons 2 grammes de ClO³K et 15 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (exempt d'arsenic).

Les solutions sont maintenues à la température de 50° environ, pendant 2 heures. Après refroidissement, saturation par SO² et ébullition (pour chasser l'excès de

chlore), les solutions sont soumises à un courant d'hydrogène sulfuré (méthode de J. OGIER).

Voici les résultats obtenus après l'action de l'hydrogène sulfuré sur les solutions restées après la destruction.

Cacodylate de sodium . . .	Pas de précipité, odeur manifeste de cacodyle.
Arrhénal	Faible précipité jaune.
Atoxyl	Précipité jaune.
Arsacétine	Précipité jaune.
Hectine	<i>Idem.</i>
Arsénobenzol	<i>Idem.</i>
Novarsénobenzol	<i>Idem.</i>

On remarque un fait digne d'attention :

On n'aboutit avec l'arrhénal qu'à un faible précipité, et avec le cacodylate de soude on n'en obtient aucun.

Ajoutons que, bien que faible, le précipité obtenu avec l'arrhénal dissout dans l'ammoniaque et oxydé par l'acide nitrique a donné, introduit dans l'appareil de Marsh, un anneau correspondant à 0 gr. 005 d'arsenic.

Or, à 3 centigrammes d'arrhénal correspondent 0,0077 d'arsenic.

Donc une notable partie de l'arrhénal est restée inattaquée.

Quant au cacodylate, répétons-le, le chlore s'est montré tout à fait insuffisant ; l'arsenic reste intégralement à l'état de combinaison cacodylique.

Cette difficulté de détruire le groupement cacodylique a été d'ailleurs signalée, il y a longtemps déjà, par MM. BARTHE et PERY (1).

(1) BARTHE et PERY. — *Journ. Pharm. Chim.*, (6^e S.), t. 13, p. 209; 1901.

**Essai sur la destruction du cacodylate
en présence des viscères**

Bien que la série des expériences précédentes ne fut guère encourageante, nous avons tenu néanmoins à essayer si par hasard elle donnerait des résultats meilleurs, lorsque le cacodylate se trouve effectivement mélangé à des viscères.

1° Une quantité de 200 grammes de viscères a donc été additionnée de 0 gr. 20 de cacodylate de soude.

On poursuit la destruction par la méthode d'OGIER (2). Le résidu aqueux resté après filtration, traité par un courant de SO_2 , privé de l'excès de ce dernier par ébullition, est soumis à un courant d'hydrogène sulfuré pendant plusieurs heures. Le précipité déposé après 12 h., est recueilli sur un filtre et traité en vue de la recherche de l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh. Nous n'avons pu isoler ainsi que des traces insignifiantes d'arsenic. Or, d'après la quantité de cacodylate mélangée avec les viscères, on aurait dû obtenir, en cas de destruction satisfaisante, 0 gr. 060 (soixante milligrammes).

2° *Destruction suivant le procédé nitrosulfurique de Denigès.* — Nous n'avons pas effectué l'expérience sur le produit seul, nous avons opéré sur un mélange avec des viscères, comme suit :

Les viscères, additionnés de cacodylate en mêmes proportions, comme nous venons d'indiquer plus haut, ont été détruits d'après le procédé nitrosulfurique de DENIGÈS (1) et le résidu introduit dans l'appareil de Marsh

(2) J. OGIER. — *Traité de toxicologie*, p. 258, Ed. Doin, Paris ; 1889.

(1) G. DENIGÈS. — *Précis de Chimie Analytique*. 4^e éd., p. 381 ; Ed. Maloine, Paris ; 1913.

n'a fourni qu'un anneau d'à peu près 0 gr. 0005 (1/2 milligramme).

3° L'expérience effectuée par la méthode de la magnésie nous a fourni un anneau d'arsenic très appréciable qui pesait environ 0 gr. 004.

Il résulte que le procédé nitrosulfurique n'est donc, en ce qui concerne la molécule cacodylique, pas plus avantageux que celui du chlore. Les seuls qui donnent satisfaction dans ce cas sont les procédés par incinération en présence d'oxydes inertes et poreux, comme la magnésie (1) mélangée ou non de nitrate de magnésie.

Nous avons alors recherché comment les choses se passent lorsqu'il s'agit non pas de cacodylate mélangé à des viscères *in vitro*, mais *in vivo*.

Nous avons donc injecté à un lapin, chaque jour, 0 gr. 10 de cacodylate de soude, pendant six jours ; le lapin a été sacrifié 6 heures après la dernière injection. On a prélevé à part les viscères, le sang, l'urine et la peau et les poils, et, sur trois quarts de la totalité des viscères, nous avons fait un échantillon moyen.

On divise les quantités prélevées en quatre parties égales, et, pour la recherche de l'arsenic, une partie est traitée suivant OCIER, l'autre suivant DENIGÈS et la troisième suivant KOHN-ABREST ; enfin, la dernière a été gardée en réserve.

Voici les résultats que nous obtenons :

(1) GENEUIL. — *Thèse Pharmacie*. Bordeaux 1904 ; KOHN-ABREST. *C. R.*, t. 171, p. 1177 ; 1920.

	Procédés employés			Quantité mise en œuvre
	Ogier	Denigès	Kohn- Abrest	
Viscères (échantillon moyen).	Traces	Rien	Traces appréciables	140 grs
Urine.....	Néant	0,0010 (1)	0,0021 (1)	30 cc.
Peau et poils	Traces	Traces	Traces	50 grs
Sang.....	Néant	Néant	Néant	20 grs

(1) Une odeur de cacodyle s'est dégagée à l'extrémité de l'appareil de Marsh.

De ces séries d'expériences, il résulte, que par le procédé de destruction au chlore naissant, on ne décèle que des traces d'arsenic dans les viscères et l'urine du lapin.

Par les autres procédés, on n'en décèle pas davantage ; notamment par celui à la magnésie, bien qu'il soit le seul conduisant réellement à la destruction de la molécule cacodylique mélangée aux viscères.

Aussi l'expérience prouve-t-elle que le cacodylate s'élimine avec une rapidité extrême, peut-être insoupçonnée jusqu'alors, puisque six heures après la sixième injection à dose massive (pour un lapin surtout) comportant : 0 gr. 10 de cacodylate, soit environ 25 milligrammes d'arsenic, il n'existe que des traces d'arsenic dans les viscères de l'animal.

On ne doit donc plus mettre en cause l'insuffisance éventuelle de la méthode de destruction, mais un fait apparaît à l'examen de nos expériences : aucune quantité importante de cacodylate ne subsiste dans les viscères quelques heures après la dernière injection,

Subsisterait-il même du cacodylate, que les deux méthodes classiques (au chlore ou acide sulfonitrique) seraient impuissantes à déceler l'arsenic correspondant. Cette constatation paraît grosse de conséquences au point de vue de l'expertise. Des viscères d'une personne à laquelle on a administré du cacodylate, même à haute dose, on ne devrait isoler, par les méthodes classiques, aucune dose appréciable d'arsenic. Aussi, comme nous l'a indiqué M. KOHN-ABREST, le fait d'isoler de l'arsenic dans ces conditions doit-il sembler très suspect et indiquerait que l'arsenic trouvé ne provient pas du cacodylate, mais d'une autre origine, constatation pouvant être intéressante au point de vue criminel.

Bien entendu, ce n'est pas en nous appuyant sur une seule expérience avec le lapin que nous pourrions affirmer l'exactitude de cette déduction ; il y a là sujet à de plus amples recherches ; mais, quoi qu'il en soit, si par calcination en présence de magnésie, on trouve de l'arsenic dans les viscères, alors qu'aucune des autres méthodes de destruction n'a permis de l'extraire, nous pourrions dire que c'est à l'état de cacodylate que l'arsenic en question existe dans les viscères en question.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié à notre tour certains caractères physiques et chimiques des composés suivants : cacodylate de soude, arrhénal, atoxyl, arsacétine, hectine, arsénobenzol, novarsénobenzol et sulfarsénol.

I. Nous avons pu perfectionner ou modifier diverses réactions, et identifier ainsi les dits composés. Certaines des réactions que nous proposons sont particulièrement nettes et sensibles.

II. Nous avons cherché une méthode permettant d'isoler ces composés lorsqu'ils se trouvent à l'état de mélanges et dans des milieux plus ou moins complexes. Nous avons alors constaté :

1° Que les procédés d'extraction des composés arsenicaux de leurs solutions aqueuses, par divers dissolvants, ne permettent guère de les isoler. Seules, des traces infimes de cacodylate (par le pétrole léger en milieu acide), d'atoxyl et de novarsénobenzol (par l'éther acétique en milieu acide) ont pu être ainsi séparées ;

2° Que les méthodes d'extraction des alcaloïdes en toxicologie appliquées à l'extraction des dérivés organiques de l'arsenic mélangés aux viscères, ne permettent guère non plus de les isoler.

Cependant, par une méthode indirecte (arsenic non retrouvé par destruction des viscères, au moyen du chlore ou du mélange nitrosulfurique, mais retrouvé par calcination en présence de magnésie), il semble bien qu'on peut reconnaître dans certains cas s'il s'agit ou non d'un cacodylate.

III. En somme, le dosage et l'étude de la répartition de l'arsenic dans les viscères reste le seul moyen qui permette au chimiste de donner un avis sur l'origine de l'arsenic trouvé et de dire s'il s'agit d'arsenic « médicamenteux » ou bien d'arsenic « vénéneux ».

Vu, bon à imprimer :

Nancy, le 28 janvier 1922.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

BRUNTZ.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 31 janvier 1922.

Le Recteur de l'Académie de Nancy,

Ch. ADAM,

Membre de l'Institut.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I. — Composés arsénicaux organiques.....	11
— II. — Recherches spéciales.....	33
— III. — Essais d'établissement d'une méthode de séparation des composés arsénicaux organiques	44
— IV. — Observations sur la recherche du cacodylate de soude dans les viscères.....	62
CONCLUSIONS.....	69
